Aus dem Pharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin (Direktor: Professor Dr.med.Hans Herken)
und aus der I.Medizinischen Klinik des Städtischen Rudolf Virchow Krankenhauses Berlin (Chefarzt: Professor Dr. med. Rudolf Pannhorst)

DIE VERTEILUNG DER LITHIUMIONEN ZWISCHEN DEM INTRA- UND EXTRACELLULÄREN RAUM BEI CELLULÄREM KALIUMDEFIZIT

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hartmut Lode
aus Bensberg

1966

Aus dem Pharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin (Direktor: Professor Dr.med.Hans Herken)
und aus der I.Medizinischen Klinik des Städtischen Rudolf Virchow Krankenhauses Berlin (Chefarzt: Professor Dr. med. Rudolf Pannhorst)

DIE VERTEILUNG DER LITHIUMIONEN ZWISCHEN DEM INTRA- UND EXTRACELLULÄREN RAUM BEI CELLULÄREM KALIUMDEFIZIT

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hartmut Lode
aus Bensberg

Dekan: Professor Dr.med. Wilhelm M a ß h o f f

Referent: Priv.Doz.Dr.med. Gerhard S e n f t

Korreferent: Professor Dr.med. Karl Julius U l l r i c h

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6.2.66

Dem Andenken meines Vaters

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546527_0092

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
E i n l e i t u n g	5
M e t h o d i k	5
1. Untersuchung am Menschen	5
A. Versuchsanordnung	5
B. Aufarbeitung der Erythrocyten und des Plasmas	6
1. Bestimmung des gesamten und des intracellulären Wassergehaltes	6
2. Bestimmung des zwischen den Erythrocyten gelegenen Plasmavolumens	7
3. Elektrolytbestimmung im Plasma und im Erythrocyten	8
C. Bestimmung des Lithium-"Verteilungsvolumens" am Menschen	9
2. Tierexperimente	9
A. Messung der renalen Li^+-Ausscheidung bei gleichzeitiger Bestimmung der Li^+-Plasmakonzentration bei normalen, adrenalektomierten und nephrotischen Ratten	9
a. Technik der Blutentnahme	11
b. Auswertung der Meßergebnisse	13
B. Messung der Elektrolytverteilung zwischen dem intra- und extracellulären Raum der Leber und der Skeletmuskulatur bei Ratten	14
a. Versuchsanordnung	14
b. Aufarbeitung des Gewebes	15
1. Bestimmung des Gesamtwassergehaltes	15
2. Bestimmung des extracellulären Wassergehaltes	15
3. Elektrolytbestimmung	16
C. Bestimmung des Li^+-"Verteilungsvolumen"	17
E r g e b n i s s e	17
1. Untersuchungen am Menschen	17
A. Bestimmung des Plasmafehlers	17
B. Lithium-Ausscheidung im Harn bei Kontrollen und Ödemkranken	18

Seite

C. Verteilung der Na- und K-Ionen zwischen Plasma und Erythrocyten 19

D. "Verteilungsvolumen" der Li-Ionen bei Kontrollen und Ödempatienten 21

E. Die Verteilung der Li-Ionen zwischen Plasma und Erythrocyten 22

1. Bei Patienten ohne Störung des Elektrolythaushaltes 22

2. Bei Patienten mit Ödemen 24

2. Untersuchungen am Tier 25

Diskussion 39

Zusammenfassung 44

Abbildungen 46

Literaturverzeichnis 49

Lebenslauf

E I N L E I T U N G

Die renale Ausscheidung von Li-Ionen richtet sich nach der Höhe der Kochsalz-Einfuhr und damit auch nach der Elimination von Na-Ionen mit dem Harn.

Die Ausfuhr von Li-Ionen im Urin wird verringert, wenn die tubuläre Resorption der Na-Ionen ansteigt. (RADOMSKI, FUYAT, NELSON und SMITH 1950, TALSO und CLARKE 1951, FOULKS, MUDGE und GILMAN 1952, TRAUTNER und MORRIS 1955, SCHOU 1957, 1958).

HERKEN, SENFT und WILUTZKY (1957) haben gezeigt, daß die Li^+-Ausscheidung bei Tieren mit experimentellen Ödemen und bei Ödempatienten erniedrigt ist und die Messung der Li^+-Ausfuhr zur Diagnose von Störungen im Natrium-Haushalt geeignet ist. Diese Resultate wurden in klinischen Serienversuchen bestätigt (PRÖHL 1962, MAIBAUER, PRÖHL, SENFT 1963).

Die Beobachtungen über eine gewisse physiologische Äquivalenz der Natrium- und Lithium-Ionen bei ihrem tubulären Transport (siehe auch SCHOU 1958, HOMER und SALOMON 1962) lassen sich aber nicht auf alle Gewebe des Organismus übertragen. Messungen des Li^+-"Verteilungsvolumens" haben nämlich ergeben, daß dieses erheblich größer sein kann als das Natrium-"Verteilungsvolumen". (SCHOU 1957, sieht dort weitere Literatur). Dies spricht für eine intracelluläre Akkumulation der Li-Ionen. Die Richtung des Li^+-Nettotransportes müßte demnach die gleiche wie beim K^+-Transport sein.

Wir haben geprüft, für welche Organe dies zutrifft. Dabei wollten wir feststellen, ob ein intracelluläres K^+-Defizit mit einer Abnahme der Li^+-Konzentrationsquotienten Li^+_{ic} / Li^+_{ec} und einer Verkleinerung des Lithium-"Verteilungsvolumens" einhergeht.

M E T H O D I K

1. Untersuchungen am Menschen

A. Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden an zwei Gruppen von Patienten vorgenommen:

1. Patienten, die keine Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt hatten.

2. Patienten mit Ödemen und weiteren klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz. Patienten mit hepatogenen Ödemen (Lebercirrhose) und Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt waren.

Zu Versuchsbeginn erhielt jeder Patient 11,8 mval Li^+ (500 mg LiCl gelöst in 20 ml Aqua dest) durch intravenöse Injektion. 7 Stunden danach wurden mit einer Spritze ca. 10 ml Blut entnommen, die zuvor mit einer 0,2 %igen Heparin-Lösung (Na^+- und K^+-freies Heparin)[x] durchspült worden war. Durch die gleiche Kanüle injizierten wir dann 50 ml einer 5%igen Inulin-Lösung.

8 Stunden nach Versuchsbeginn wurden 20 ml Blut mit einer Spritze entnommen.
Der Harn der Patienten wurde während des gesamten Experimentes gesammelt.
Die Blutproben wurden in ein Zentrifugenröhrchen übergeführt, das Blutplasma abzentrifugiert und durch Absaugen von den Erythrocyten getrennt. Die oberste Erythrocytenschicht wurde verworfen.

B. Aufarbeitung der Erythrocyten und des Plasmas

1. Bestimmung des gesamten und des intracellulären Wassergehaltes:

   1 ml des Erythrocytenzentrifugates wurde bei 110°C im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Differenz zwischen dem Anfangs- und dem Endgewicht ergibt den Gesamtwassergehalt. Zur Berechnung des intracellulären Wassergehaltes mußte noch der Wassergehalt des zwischen den Erythrocyten gelegenen Plasmas subtrahiert werden (Plasmafehler, siehe B,2). Bei der

---

x) Wir danken der Firma Hoffmann-La Roche für die Überlassung des Na^+- und K^+-freien Heparins.

Berechnung des "extrazellulären" Wassergehaltes wurde der Eiweißgehalt des menschlichen Plasmas berücksichtigt.

2. Bestimmung des zwischen den Erythrocyten gelegenen Plasmavolumens:
Der Plasmafehler des Erythrocytenzentrifugates wurde nach dem von GAUDINO, SCHWARTZ und LEVITT (1948) zur Messung des extracellulären Raumes angegebenen Verfahren als Inulinverteilungsraum bestimmt.
Den Inulingehalt des Plasmas und des Zentrifugates ermittelten wir nach der von HANDELSMANN und DRABKIN (1954) mitgeteilten Methode. Sie beruht auf dem Nachweis eines Farbkomplexes, der aus Hexosen und hexosehaltigen Polysacchariden mit Anthron gebildet wird.

Reagenzien:

1.) 10 %iges $ZnSO_4$
2.) 0,5 n NaOH
3.) 96 %iges H_2SO_4
4.) Anthron-Reagenz: 0,4 g Anthron in 100 ml 96 %iger H_2SO_4 gelöst

Arbeitsgang:

a) Enteiweißung des Plasmas und des Erythrocytenzentrifugates: In ein Zentrifugenglas wurden 2 ml Plasma bzw. Zentrifugat pipettiert und durch Zusatz von 10 ml 10 %iger $ZnSO_4$ und 10 ml 0,5 n NaOH enteiweißt. Die Proben wurden zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und filtriert.

b) Aufstellung einer Eichreihe: Zur Aufstellung einer Eichreihe wurden wäßrige Inulin-Lösungen in Konzentrationen zwischen 0 und 2,5 mg% hergestellt und in der gleichen Weise wie das Plasma und die Erythrocyten behandelt.

c) Farbreaktion: 2 ml des Filtrats, 2 ml 96 %iger H_2SO_4, sowie 2 ml Anthron-Reagenz wurden 15 Minuten lang gekühlt, danach in einem Reagenzglas vereinigt und anschlies-

send auf Zimmertemperatur erwärmt.
Die Farbreaktion wurde in einem Thermostaten bei 56°C während einer Zeit von 10 Minuten durchgeführt. Dann wurden die Proben auf Zimmertemperatur abgekühlt und innerhalb 30 Minuten bei einer Wellenlänge von 620 mμ spektrophotometriert. Wir benutzten für diese Messungen ein Beckmann-Photometer, Modell DU.

d) Berechnung des Plasmafehlers: Der Plasmafehler in ml/100 ml Zentrifugat wurde nach der folgenden Formel errechnet:

$$Pf = \frac{[E_I] - [E_L]}{[P_I] - [P_L]} \cdot 100$$

E_L= Inulin-Leerwertskonzentr. des Zentrifugats

E_I= Inulin-Konzentr. des Zentrifugats nach der Gabe von Inulin

P_L,P_I= entsprechende Plasmawerte; alle Werte in mg %.

3. Elektrolytbestimmung im Plasma und im Erythrocyten:

Der Kalium-, Natrium- und Lithiumgehalt des Plasmas und des Zentrifugats wurden flammenphotometrisch analysiert. Wir benutzten hierfür ein Beckmann-Spektro-Photometer mit Flammenphotometerzusatz und Sekundärelektronenvervielfältiger (Multiplier).
Um in den Konzentrationsbereich der Eichkurven zu gelangen, wählten wir folgende Verdünnungen:

1. K^+ im Plasma: 1 : 100,
2. Na^+ im Plasma: 1 : 100,
3. K^+ im Erythrocytenzentrifugat: 1 ml Zentrifugat ad 1000 ml Aqua bidest,
4. Na^+ im Erythrocytenzentrifugat: 1 ml Zentrifugat ad 20 ml Aqua bidest.

Bei der Na^+-Bestimmung im Erythrocyten-Zentrifugat wurde die Hämolyse mit Aqua bidest durch Zusatz von Na^+ und K^+ freien Saponin-Pulver vervollständigt.

Zur Messung des Li^+-Gehaltes wurden 3 ml Plasma bzw. 3 ml des Zentrifugats die gleiche Menge 20 %ige Trichloressigsäure zugefügt, filtriert und das Filtrat zur Lithium-Bestimmung verwendet.

Die Berechnung der Elektrolytkonzentrationen in ml/l intracellulärem Wasser erfolgte unter Berücksichtigung des jeweiligen Plasmafehlers und des Wassergehalts / g Erythrocyten.

C. Bestimmung des Lithium-"Verteilungsvolumens" am Menschen

Der während der achtstündigen Versuchsdauer ausgeschiedene Urin wurde gesammelt, sein Volumen gemessen und die Lithium-Konzentration flammenphotometrisch bestimmt.
Das Li^+-"Verteilungsvolumen" wurde nach folgender Formel berechnet:

$$V = \frac{[Li^+_E] - [Li^+_A]}{[Li^+_{Pl}]} [l]$$

Li^+_E : Injiziertes Lithium (in mval)
Li^+_A : ausgeschiedenes Lithium (mval / 8 Stunden)
Li^+_{Pl} : Plasmakonzentration des Lithiums (mval/l) nach 8 Stunden

Es wurde in % des Körpergewichtes angegeben.

2. Tierexperimente

A. Messung der renalen Li^+-Ausscheidung bei gleichzeitiger Bestimmung der Li^+-Plasmakonzentration bei normalen, adrenalektomierten und nephrotischen Ratten nach Gabe von LiCl.
Die Versuche wurden an männlichen Albino-Ratten (SPRAGUE-DAWLEY) durchgeführt. Ihr Gewicht betrug 130 - 200 g.

Adrenalektomierte Tiere wurden drei Tage nach Entfernung der Nebennieren verwendet. Das nephrotische Syndrom wurde nach der von HERKEN, SENFT und von STUCKRAD (1961, 1961 a) angegebenen Methode erzeugt. Die Ratten erhielten an sieben aufeinander folgenden Tagen 15 mg Aminonucleosid/kg . Tag durch subkutane Injektionen. Unter dieser Behandlung traten bis zum achten Tag Natrium- und Wasserretentionen auf, die an Pfotenödemen und Ascites zu erkennen waren.

Am 6., 7. und 8. Tag erhielten die Tiere außer dem Aminonucleosid 50 mg Chlorothiazid/kg . Tag in Form subkutaner Injektionen. Das Diuretikum wurde zugeführt, um die bei den nephrotischen Tieren zu beobachtenden Kalium-Verluste (HERKEN 1963) zu verstärken. Nach den Angaben von BRUNNER (1959), SENFT (1961) und HERKEN (1963) ist die Natrium eliminierende Wirkung des Thiazids bei nephrotischen Tieren geringer als bei normalen Tieren. Die durch das Diurektikum bedingte K^+-Mehrausscheidung wird dagegen gesteigert.

Vergleichbare Störungen werden bei der Behandlung von Ödemkrankheiten des Menschen mit Diuretika beobachtet. Dies gilt besonders für das nephrotische Syndrom und die Lebercirrhose.

Zur Messung der renalen Li^+-Ausscheidung bei gleichzeitiger Bestimmung der Lithium-Plasmakonzentrationen benutzten wir eine Infusionsmethode (HERKEN, SENFT, WILUTZKY 1957), deren Modifikation in der Arbeit von HERKEN, SENFT, SCHWARZ und MERKER (1963) angegeben ist. Die Tiere sitzen dabei in Plexiglaskäfigen, die eine getrennte Sammlung von Harn und Stuhl gewährleisten. Die Käfige befinden sich in einer temperaturkonstanten Plexiglaskammer. Auf diese Weise können größere Schwankungen der extrarenalen Flüssigkeitsverluste (0,46 g/h . Tier) vermieden werden.

Vor Beginn des Experimentes wurde den Tieren ein mit einer Injektionsnadel versehener Katheter in die Schwanzvene eingeführt. Hierdurch erhielten die Ratten

eine Dauerinfusion einer 0,2 %igen NaCl-Lösung, die durch Zusatz von 4,3 %iger Glukose auf eine isotonische Gesamt-Konzentration eingestellt wurde. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 5 ml/Stunde. Zwei Stunden nach Infusionsbeginn wurden 190 µval Li (8,06 mg LiCl in 2 ml H_2O, die durch Zusatz von 6,90 mg NaCl isotonisch gemacht wurden) durch den in der Schwanzvene liegenden Katheter injiziert. Die Plasmakonzentrationen des Li^+ wurden nach 10 und 30 Minuten, ein, zwei, drei und vier Stunden gemessen. Das Blut wurde in Zentrifugenröhrchen überführt, die mit einem Silikonfilm versehen und mit Heparin ausgesprüht worden waren. Das durch Zentrifugieren gewonnene Plasma wurde zur Li^+-Messung 1 : 10 bis zur zweiten Stunde, danach 1 : 5 verdünnt. Der zwischen den einzelnen Blutentnahmen ausgeschiedene Harn wurde fraktioniert gesammelt und nach entsprechender Verdünnung (bis zur zweiten Stunde 1 : 10, danach 1 : 5) flammenphotometrisch analysiert.

a) Technik der Blutentnahme

Die wiederholte Entnahme bereitet bei kleineren Laboratoriumstieren relativ große Schwierigkeiten. Das von NÖLLER (1958) angegebene Verfahren, bei dem Blut durch Punktion des retrobulbären Venenplexus gewonnen wird, war für unsere Versuche nicht geeignet, da der Eingriff offensichtlich eine vorübergehende Kreislaufstörung bewirkt, die eine Beeinträchtigung der Diurese zur Folge hat. Eine andere Möglichkeit würde darin bestehen, Tiere nach bestimmten Zeitabschnitten durch Dekapitieren zu töten und das dabei gewonnene Blut zur Analyse zu verwenden.

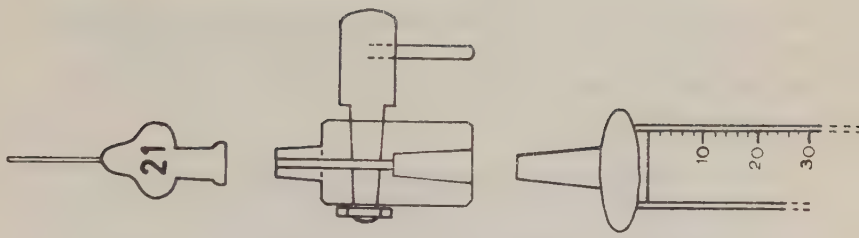
Diese Methode wurde in Vorversuchen geprüft (RICHTER 1963). Es wurden dabei prinzipiell gleiche Ergebnisse gewonnen wie bei der Verwendung des anschließend beschriebenen Verfahrens. Die Streuungen der Werte waren jedoch viel größer, weil der

Abfall der Plasmakonzentrationen und die Zunahme der Li^+-Ausscheidung nicht am selben Tier gemessen werden kann. Eine statistische Auswertung ist daher nur bei Verwendung relativ großer Tierzahlen möglich.

Wir entwickelten deshalb eine Methodik, die eine wiederholte Blutentnahme am selben Tier ermöglichte. Die entnommenen Blutmengen ersetzten wir durch Infusion von Frischblut getöteter Ratten.

Einen Tag vor dem Versuchsbeginn wurden männliche Ratten mit Hexobarbital (Evipan) narkotisiert. Nach Präparation der linken Carotis wurde diese cranial doppelt unterbunden, kaudal wurde eine Arterienklemme angelegt. Anschließend eröffneten wir das Gefäß mit einer angeschliffenen Kanüle und führten einen angeschrägten Polyäthylen-Katheter (PE 10 der Firma Clay-Adams, Innendurchmesser 0,28 mm, Außenumfang 0,61 mm) ein, der mit einer 0,2 %igen Heparinlösung gefüllt und an seinem distalen Ende durch einen Mandrin verschlossen war. Danach legten wir zwei Ligaturen um den in der Carotis liegenden Katheter, die jedoch erst dann fest angezogen wurden, nachdem die Arterienklemme entfernt und der Katheter ca. 2 cm in die Aorta vorgeschoben worden war. Sein distales Ende wurde mit Hilfe eines Punktionskanüls unter dem Fell zum Nacken des Tieres geleitet und dort fixiert. Die Halswunde wurde mit Michel-Klammern verschlossen.

Zu Beginn des Infusionsversuches führten wir den Katheter durch eine Öffnung des Plexiglaskäfigs nach außen und verbanden ihn mit einem Hahn, dessen Konstruktion auf der Abbildung (1) wiedergegeben ist. Nach Öffnung des Hahns und Verwerfen der unter Druck austretenden Heparinlösung konnten definierte Blutvolumina in einer Tuberkulinspritze aufgenommen werden. Anschließend wurden gleiche Blutmengen, die von einem Spendertier gewonnen wurden,



Injektionskanüle Hahn Tuberkulinspritze 1cc

Abbildung 1

reinfundiert und das System erneut mit der Heparinlösung gefüllt. Zur Verminderung der Blutgerinnung erhielten die Spendertiere 1 ml einer 0,2 %igen Heparinlösung durch intravenöse Injektionen.

b) Auswertung der Meßergebnisse

Das "Verteilungsvolumen" des Li^+ wurde bestimmt und in der Dimension ml in % des Tiergewichtes angegeben. Es errechnet sich aus der Formel:

$$\frac{\text{Injizierte Dosis in } \mu\text{val} - \text{im Harn ausgesch. Menge in } \mu\text{val}}{\text{Plasmakonzentration des } Li^+ \text{ in } \mu\text{val/ml}}$$

Das jeweilige Körpergewicht zu den Zeitpunkten der Blutentnahme wurde unter Berücksichtigung des Anfangsgewichtes, der infundierten Flüssigkeitsmengen, der Harnausscheidung und der extrarenalen Verluste berechnet.

B. Messung der Elektrolytverteilung zwischen dem intra- und extracellulärem Raum der Leber und der Skeletmuskulatur bei Ratten.

a) Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden an drei Gruppen von Tieren vorgenommen:

1.) Ratten, die keine Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt hatten.
2.) Ratten, denen drei Tage zuvor die Nebennieren entfernt worden waren.
3.) Ratten, die an sieben aufeinander folgenden Tagen Aminonucleosid (15 mg/kg . Tag) und am 6., 7. und 8. Tag Chlorothiazid (50 mg / kg . Tag) durch subkutane Injektionen erhalten hatten (siehe 2. A.).

Zu Beginn des Versuches injizierten wir 150 mμ bzw. 200 mμ Li^+ (6,37 bzw. 8,48 mg LiCl in 2 ml H_2O, die durch Zusatz von 9,24 mg bzw. 6,32 mg NaCl isotonisch gemacht wurden) durch die Schwanzvene. Zwei Stunden und 45 Minuten (2 $\frac{3}{4}$ Std.) danach erhielten die Tiere 2 ml einer 14 %igen Saccharoselösung durch intravenöse Injektion. 15 Minuten später wurden die Tiere dekapitiert und das Blut in silikonierten und heparinierten Zentrifugengläschen aufgefangen. Das Plasma wurde abzentrifugiert. Leber und Oberschenkelmuskulatur wurden präpariert, das anhaftende Blut mit Filtrierpapier abgetupft und noch vorhandenes Bindegewebe entfernt.

Im Plasma wurden die $Li^{\pm}$, $Na^{\pm}$, $K^{\pm}$ und Saccharose-Konzentrationen, im Gewebe der $Li^{\pm}$, $Na^{\pm}$, $K^{\pm}$, Wasser- und Saccharose-Gehalt bestimmt.

Während des dreistündigen Versuches wurde der Urin gesammelt. Nach dem Dekapitieren wurde die Urethra abgeklemmt, die Harnblase entnommen, aufgeschnitten und gespült. Der Harn und die Spülflüssigkeit wurden vereinigt und ad 10 ml mit Aqua bidest aufgefüllt.

b) Aufarbeitung des Gewebes

1. Gesamtwassergehalt: etwa 250 mg Gewebe wurden bei 105°C im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

2. Bestimmung des extracellulären Wassergehalts:
Der extracelluläre Wassergehalt wurde nach der von DULCE und GÜNTHER (1960) angegebenen Methode als Saccharose-"Verteilungsvolumen" bestimmt. Der Saccharosegehalt wurde im Plasma und Gewebe nach der von WAHLER (1956) zum Nachweis von Inulin angegebenen Methode bestimmt, die auf einem Fruktosenachweis mit Resorcin beruht.
Die Leerwerte für Plasma und Gewebe wurden von Tieren gewonnen, die keine Saccharose erhalten hatten.

Es wurden 0,1 ml der Eichlösung bzw. 0,1 ml Plasma oder etwa 200 - 250 mg Gewebe verwendet. Die Proben wurden sofort nach der Entnahme in 10 ml Reagenzgläser mit Schliffstopfen, die je 1,5 ml 0,75 n NaOH enthielten, gebracht, die Gläser fest verschlossen und in ein kochendes Wasserbad gestellt.

Eichlösungen und Plasma wurden mindestens 10 Minuten, das Gewebe bis zur völligen Auflösung erhitzt. Danach wird auf Zimmertemperatur abgekühlt und 2,5 ml 0,28 n $ZnSO_4$ + 0,25 n HCl zur Neutralisation des Alkaliaufschlusses und gleichzeitigen Eiweißfällung zugesetzt. Nach 30 Minuten wurde der Niederschlag abzentrifugiert, und der Überstand nochmals zentrifugiert. 2 ml des Überstan-

des wurden in ein Reagenzglas pipettiert und 4 ml 0,05 m Thioharnstoff + 0,0001 m $FeCl_3$ in konzentrierter Salzsäure zugegeben. Die Gläser werden mit Stopfen verschlossen, 9 Minuten auf 78°C erhitzt, sofort auf Zimmertemperatur abgekühlt und innerhalb von 30 Minuten bei 515 mμ mit einem Beckmann-Photometer, Modell DU, kolorimetriert.

Als Eichreihe wurden Ausgangslösungen von 800, 400, 200, 100, 50 und 0 mg % verwendet. Die Eichreihe ist in diesem Bereich linear.

Berechnung: aus der Eichkurve wurde der Saccharosegehalt abgelesen und auf 1 ml Plasma bzw. 1 g Gewebe berechnet.

$$EZR\ [\%] = \frac{\text{Saccharosegeh.}(\gamma/\text{g FG}) - \text{Gewebeleerwert}}{\text{Saccharosegeh.}(\gamma/\text{ml Plasma}) - \text{Plasmaleerwert}} \cdot 100$$

3. Elektrolytbestimmung: etwa 30 mg des getrockneten Gewebes wurden mit 1 ml konzentrierter Salpetersäure im Bombenrohr verascht. Als Bombenrohr verwendeten wir 35 cm lange Jenaer Glasrohre mit einem Durchmesser von 9 mm. Die Rohre wurden am Ende zu einer Kapillare ausgezogen und zugeschmolzen, einzeln in Metallhülsen gesteckt und zwei Stunden auf 200°C erhitzt. Zur Bestimmung der Natrium-Abgabe aus dem Glas wurden bei jeder Veraschung 3 Leerwerte nur mit Salpetersäure bestimmt. Der Geweberückstand wurde zur Li^+-Messung ad 10 ml, zur Na^+ und K^+-Messung ad 25 ml aufgefüllt. Die einzelnen Elektrolyt-Konzentrationen bestimmten wir flammenphotometrisch. Wir benutzten hierfür eine Reihe von Eichlösungen mit abgestuften Elektrolytkonzentrationen. Die Maximalkonzentration betrug 0,3 μval Natrium bzw. 2,5 μval Kalium bzw. 0,05 μval Lithium/ml. Außerdem enthielten die Lösungen 4 Vol. % HNO_3.

Der Natriumeichreihe waren 0,4 μval Kalium/ml, der Kaliumeichreihe 1,5 μval Natrium/ml und der Lithiumeichreihe 0,4 μval Kalium und 1,5 μval

Natrium/ml zugesetzt.

C. Bestimmung des Li^+-"Verteilungsvolumens".

Der Li^+-Gehalt im Urin und die Li^+-Serum-Konzentration wurden flammenphotometrisch analysiert. Aus der schon oben angeführten Formel wurden die "Verteilungsvolumina" berechnet und in % des Körpergewichtes angegeben.

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse führten wir nach dem von FISHER angegebenen Verfahren durch.

E R G E B N I S S E

1. Untersuchungen am Menschen

A. Bestimmung des Plasmafehlers

Das Plasmavolumen, das sich nach dem Zentrifugieren des Blutes und dem Abpipettieren des Plasmas noch zwischen den Erythrocyten befand, betrug im Mittel 4,69 $\pm$ 0,14 ml/100 ml Zentrifugat. Dieser Plasmafehler wurde erhalten, wenn die Blutproben mit einer Geschwindigkeit von 3000 U/Min. zentrifugiert wurden. Der Radius (r) vom Achsenmittelpunkt bis zur mittleren Höhe des Zentrifugates betrug dabei 14,5 cm. Hieraus errechnet sich eine Zentralbeschleunigung von 1457,4 g.

(1) $b = \omega^2 \cdot r$

(2) $b = \frac{4\pi^2}{T^2} \cdot r$

(3) $T = \frac{1}{U} \cdot \left[\text{sek.}\right]$

(4) $g = \frac{b}{9{,}81} \left[\text{cm} \cdot \text{sek.}^{-2}\right]$

Dieser Plasmafehler ist höher als in den Untersuchungen anderer Autoren: SOLOMON (1952) fand, daß 2,4$\pm$ 0,6 ml Plasma in 100 ml Zentrifugat enthalten sind, wenn eine Zentralbeschleunigung von 1690 g

angewendet wurde. Bei einer Zentralbeschleunigung von 1610 g erhöhte sich der Plasmafehler auf 2,97± 0,34 ml. Eine Zentrifugation mit 1500 g steigerte den Plasmaanteil auf 4,0 % (SHOHL und HUNTER 1941).
Der in unseren Experimenten gemessene Plasmafehler (4,69 %) wird durch die relativ niedrige Beschleunigung (1457 g) erklärt.

Bei der Berechnung der intracellulären Konzentration haben wir den in den e i n z e l n e n Proben ermittelten Plasmafehler berücksichtigt.

B. Lithium-Ausscheidung im Harn bei Kontrollen und Ödemkranken

Patienten, die keine klinischen Symptome einer Störung im Mineralstoffwechsel zeigten, schieden nach intravenöser Injektion von 11,8 mval Li^+ 4,6 mval in 8 Stunden aus.

Bei ödemkranken Patienten war die renale Elimination der Lithium-Ionen auf 2,62 mval erniedrigt (siehe Tabelle 1).

	Li^+-Ausscheidung im Harn mval/8 Stunden
I Kontrollen (n=10)	4,60± 0,18
II Ödem-Patienten (n= 8)	2,62± 0,11
p I/II	< 0,0002

Tabelle 1: Erniedrigung der Lithium-Ausscheidung im Urin bei Patienten mit Ödemen

Diese Befunde stimmen mit den von HERKEN, SENFT, WILUTZKY (1957), PRÖHL (1962), MAIBAUER, PRÖHL und SENFT (1963) publizierten überein.

Die Retention der Li-Ionen zeigt, daß bei diesen Patienten eine Störung im Mineralstoffwechsel bestand.

C. Verteilung der Na- und K-Ionen zwischen Plasma und Erythrocyten

Eine Störung im Natrium- und Kalium-Stoffwechsel konnte bei diesen Patienten durch Analysen der Na^+- und K^+-Konzentrationen in den Erythrocyten nachgewiesen werden (Tabelle 2).

Die intracelluläre Na^+-Konzentration stieg bei den Ödemkranken von 19,8 auf 31,7 mval/l signifikant an. Die extracelluläre Na^+-Konzentration blieb unverändert. Der Konzentrationsquotient Na_{ec} / Na_{ic} fiel infolgedessen von 7,29 auf 4,64 ab.

Die extracelluläre K^+-Konzentration lag bei den Patienten im Bereich der Werte, die wir bei den Kontrollen gemessen hatten. Der intracelluläre K^+-Gehalt war dagegen erniedrigt, der Konzentrationsquotient geringfügig herabgesetzt.

Der Quotient $\frac{Na^+\text{-Konz.(IZR)}}{K^+\text{-Konz. (IZR)}} \cdot 100$ kann nach den Angaben von WILBRANDT (1959) als Maß für den aktiven Transport beider Kationen verwendet werden. Sein Anstieg spricht für eine Hemmung, sein Abfall für eine Steigerung des Ionentransportes.

Der bei den Ödempatienten gemessene Quotient lag mit einem Wert von 27,4 signifikant ($p > 0,01$) höher als bei den Kontrollen (16,2).

Der aktive Transport der Na- und der K-Ionen durch die Erythrocytenmembran würde demnach bei den Patienten reduziert sein.

	Kontrollen (n=10)	Ödempatienten (n=10)
Plasmafehler ml Plasma/100 ml Zentrifugat	4,69 ± 0,14	4,51 ± 0,11
ml H_2O/ 1 g Erythrocyt	0,6726 ± 0,0056	0,6537 ± 0,0032
Na^+-Konzentration mval/l Plasma	144,24 ± 1,07	145,60 ± 2,08
Na^+-Konzentration mval/l intrac.H_2O	19,80 ± 2,72	31,38 ± 2,52 p=0,006 ↗
Quotient Na^+_{ec} / Na^+_{ic}	7,29 ± 1,13	4,64 ± 0,13 p<0,05
K^+-Konzentration mval/l Plasma	4,27 ± 0,12	4,21 ± 0,15
K^+-Konzentration mval/l intrac.H_2O	122,17 ± 1,95	115,83 ± 2,15 p=0,045 ↘
Quotient K^+_{ic} / K^+_{ec}	28,61 ± 1,17	27,51 ± 1,34
Li^+-Konzentration mval/l Plasma	0,153 ± 0,022	0,249 ± 0,021 p=0,0075
Li^+-Konzentration mval/l intrac.H_2O	0,077 ± 0,004	0,117 ± 0,014 p=0,018
Quotient Li^+_{ec} / Li^+_{ic}	1,96 ± 0,04	2,18 ± 0,12

Tabelle 2: Na^+-, K^+-, Li^+-Gehalt der Erythrocyten und des Plasmas bei Patienten mit Ödemen und bei Kontrollen nach Gabe von 11,8 mval LiCl i.v.

D. "Verteilungsvolumen" der Li-Ionen bei Kontrollen und Ödempatienten

Bei den Ödempatienten, die wir zunächst unter klinischen Gesichtspunkten von den Kontrollpersonen unterschieden haben, fanden wir zwei Veränderungen, die auf eine Störung im Mineralstoffwechsel hinweisen. Es sind dies der verminderte Netto-Ionen-Transport durch die Erythrocytenmembran (siehe C.) und die geringere renale Eliminationsfähigkeit für zugeführte Lithium-Ionen (siehe B.)
Mit letzterem stimmt überein, daß die Lithium-Konzentration im Plasma bei den Ödempatienten höher als bei den Kontrollen ist.

Die Berechnung des Lithium-"Verteilungsvolumens"

$$V = \frac{\text{retiniertes } Li^+ \text{ [mval]}}{\text{Plasma-}Li^+ \text{ [mval/l]}} \text{ [l]}$$

zeigt jedoch, daß die verringerte Ausscheidung der Li-Ionen nicht ausreicht, um den Anstieg der Lithium-Plasma-Konzentration zu erklären. Das "Verteilungsvolumen" war nämlich bei den Ödempatienten kleiner als bei den Kontrollen (siehe Tabelle 3).

	Li^+-"Verteilungsvolumen" in % des Körpergewichtes
I Kontrollen (n=10)	68,94 ± 4,57
II Ödem-Patienten (n=8)	52,49 ± 4,5[illegible]
p:I:II	0,02

Tabelle 3: Li^+-"Verteilungsvolumen" beim Menschen nach 8 Stunden

Dieses bedeutet, daß die Plasmakonzentration der Li-Ionen stärker angestiegen war als auf Grund der retinierten Lithiummengen zu erwarten war.

Dieser Befund deutet darauf hin, daß der Anstieg der Li^+-Plasma-Konzentration nicht nur durch die verstärkte Lithiumretention sondern auch durch eine Störung in der Verteilung der Lithium-Ionen zwischen dem extra- und intracellulären Raum bedingt ist.

Es könnte sich dabei um eine Förderung des Li^+-Transportes aus dem intra- in den extracellulären Raum handeln. Diese Annahme ist aber wenig wahrscheinlich, da wir an den Erythrocyten der Ödempatienten eine Zunahme der intracellulären Na^+-Konzentration gemessen haben, die für eine B e e i n t r ä c h t i g u n g des aktiven Auswärts-Transportes spricht. Es ist vielmehr zu erwarten, daß die Zunahme der Lithium-Plasmakonzentration neben der verminderten renalen Li^+-Exkretion auf einer Abnahme des Konzentrationsgradienten beruht, der vom extracellulären Raum zum Zellinneren gerichtet ist. Diese Störung würde mit einer Reduktion der intracellulären Li^+-Konzentration einhergehen.

E. Die Verteilung der Lithium-Ionen zwischen Plasma und Erythrocyten

1. Bei Patienten ohne Störungen des Elektrolythaushaltes

α) Gewebe- und Plasmawerte bei normaler Ernährung

Die Lithium-Konzentration in den Erythrocyten betrug 0,037 mval/l intracelluläres Wasser. Im Plasma wurde eine Konzentration von 0,056 mval/l gemessen (siehe Tabelle 4).

Hieraus berechnet sich ein Konzentrationsgradient von 1,51. Dies bedeutet, daß die Lithium-Konzentration im Plasma die im Erythrocyten gemessene um 50 % übersteigt. Der Konzentrationsgradient hat die gleiche Richtung wie beim Na-Ion.

Li^+-Konzentrat. mval/l Plasma	0,0560 ± 0,0095
Li^+-Konzentrat. mval/l Zentrifugat	0,0275 ± 0,0034
Plasmafehler ml Pl./100 ml Zentrif.	4,69 ± 0,14
ml H_2O pro 1 g Erythrocyt	0,6726 ± 0,0056
Li^+-Konzentrat. mval/l intracell.H_2O	0,0370 ± 0,0052
Quotient Li^+_{ec} / Li^+_{ic}	1,51 ± 0,06

Tabelle 4: Lithiumgehalt der Erythrocyten und des Plasmas beim Menschen (n=5). - Erklärung siehe Text.

β) 8 Stunden nach Injektion von 11,8 mval Lithium

Da die Lithium-"Leerwerte" bereits in dem unteren Meßbereich lagen, injizierten wir den Kontrollen und den Patienten 11,8 mval Lithium. Dieses Verfahren war bereits in den Untersuchungen von PRÖHL (1962) und MAIBAUER, PRÖHL und SENFT (1963) verwendet worden.

Die Li^+-Konzentration in den Erythrocyten hatte einen Wert von 0,077 mval/l intracellulärem Wasser. Im Plasma bestimmten wir eine Konzentration von 0,153 mval/l Plasma (siehe Tabelle 2).

Hieraus ergab sich ein Konzentrationsquotient von 1,96. Dies zeigt, daß die Li^+-Plasma-Konzentration 8 Stunden nach der Verabfolgung des LiCl ungefähr zweimal so hoch wie in den Erythrocyten ist.
Der Quotient hat annähernd die gleiche Größe

wie bei den Versuchspersonen, die kein LiCl erhalten hatten. Die Lithium-"Leerwerte" brauchten daher nicht bei der Aufstellung der Konzentrationsquotienten berücksichtigt zu werden.

2. Bei Patienten mit Ödemkrankheiten

Bei den Ödempatienten war die intracelluläre Li^+-Konzentration von 0,077 mval/l auf 0,117 mval/l angestiegen. Dieser Befund zeigt, daß sich Li-Ionen bei der Passage durch die Erythrocytenmembran ähnlich wie die Na-Ionen verhalten. Bei den Ödemkranken hatten wir ebenfalls eine Z u n a h m e der Na^+-Konzentration in den Erythrocyten festgestellt.

Die Beobachtung, daß die Li^+-Konzentration in den Erythrocyten bei den Ödemkranken ansteigt, läßt sich nicht zur Erklärung des verringerten Li^+-"Verteilungsvolumens" benutzen, das wir bei diesen Patienten gemessen haben. (siehe 1.D.)

Die Berechnung des Li^+-Konzentrationsquotienten zeigt darüber hinaus, daß der Transport der Lithium-Ionen durch die Erythrocytenmembran bei den Ödemkranken nicht reduziert wird.

Die Zunahme der intracellulären Li^+-Konzentration geht mit einer Erhöhung der extracellulären Li^+-Konzentration einher, so daß das Konzentrationsgefälle im Vergleich zu den Kontrollen unverändert bleibt.

Zur Erklärung des verminderten Li^+-"Verteilungsvolumens" der Ödempatienten benötigen wir aber den Nachweis, daß der Konzentrationsquotient Li^+_{ic}/Li^+_{ec} in einem Gewebe verringert wird. Die Li-Ionen müßten sich hier wie die K-Ionen verhalten und im Zellinneren gegen einen Konzentrationsgradienten angereichert werden.

Zur Klärung dieser Frage führten wir Untersuchungen an Tieren durch.

2. Untersuchungen am Tier

Männliche Albino-Ratten erhielten eine intravenöse Dauerinfusion von 0,2 % NaCl, die mit Glukose äquilibriert war. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 5 ml/Std.. 2 Stunden nach Infusionsbeginn wurden 190 µval Li^+ (8,06 mg LiCl in 2 ml H_2O, die durch Zusatz von 6,90 mg NaCl isotonisch gemacht wurden) in die Schwanzvene injiziert. Danach wurde der Harn fraktioniert aufgefangen.

Auf der Abbildung (2) ist die Ausscheidung der Li-Ionen kumulativ dargestellt. 4 Stunden nach der Injektion wurden nahezu 100 µval Li^+ eliminiert, 105 µval im Organismus retiniert. Mit steigender Li^+-Ausscheidung fällt der Plasmagehalt der Li-Ionen ab. Die aus den Plasma-Konzentrationen und den retinierten Li^+-Mengen berechneten "Verteilungsvolumina" sind bereits nach einer Stunde größer als der extracelluläre Gesamtwassergehalt der Tiere, der unter vergleichbaren Bedingungen 20,9 % beträgt (SENFT, SCHAPER 1958). Dies spricht dafür, daß die Li-Ionen zumindestens in einem Gewebe des Organismus gegen einen Konzentrationsgradienten angereichert werden. Wir haben daher die Verteilung der Li-Ionen zwischen dem intra- und dem extracellulären Raum der Leber und der Skeletmuskulatur bestimmt.

3 Stunden nach der intravenösen Injektion des LiCl beträgt die intracelluläre Konzentration in der Leber 0,66 µval/ml. Sie war damit geringer als im extracellulären Raum (0,82 µval/ml).

Die Konzentrationsquotienten Li^+_{ic} / Li^+_{ec} liegen unter eins (< 1). Dies bedeutet, daß die Li-Ionen gegen einen Konzentrationsgradienten aus der Leber-Zelle "herausgepumpt" werden und der Transport der Li-Ionen die gleiche Richtung wie der Na^+-Transport hat (Tabelle 5 a und b). Diese Ergebnisse können daher nicht zur Erklärung der das Körpergewicht übersteigenden "Verteilungsvolumina" dienen.

Leber	Kontrollen n=11	Adrenalektomierte Tiere n=10
Gesamt K^+-Gehalt µval/loog FG	10 453,0 ±369,6	9 924,5 ±215,9
Extracell.K^+-Konz. µval/ml	5,89 ± 0,07	8,06 ± 0,15
	p < 0,0002	
Extracell.K^+-Gehalt µval/loog FG	101,43 ± 4,32	168,61 ± 6,58
	p < 0,0002	
Intracell.K^+-Gehalt µval/loog FG	10 351,57 ±370,9	9 755,9 ±922,8
Intracell.K^+-Gehalt µval/ml	193,41 ± 6,87	173,28 ± 5,53
	p = 0,03	
Quotient K^+_{ic}/K^+_{ec}	32,84 ± 1,13	21,50 ± 0,75
	p < 0,0002	
Gesamt Li^+-Gehalt µval/loog FG	49,20 ± 2,70	84,04 ± 5,47
	p < 0,0002	
Extracell.Li^+-Konz. µval/ml	0,82 ± 0,05	1,36 ± 0,04
	p < 0,0002	
Extracell.Li^+-Geh. µval/loog FG	14,65 ± 1,10	23,11 ± 4,30
	p = 0,04	
Intracell.Li^+-Geh. µval/loog FG	34,55 ± 3,31	60,93 ± 5,28
	p < 0,0002	
Intracell.Li^+-Geh. µval/ml	0,66 ± 0,04	1,08 ± 0,09
	p = 0,0004	
Quotient Li^+_{ic}/Li^+_{ec}	0,81 ± 0,04	0,79 ± 0,04

Tabelle 5a: Die Verteilung der K- und Li-Ionen zwischen dem intra-und extracellulären Raum der Leber bei Kontrollen und adrenalektomierten Tieren

Leber	Kontrollen n=11	Adrenalektomierte Tiere n=1o
Gesamtwassergehalt ml/1oog FG	7o,74 ± o,2o	73,29 ± o,o9
	p < o,oooo2	
Extracell.Wassergeh. ml/1oog FG	17,22 ± 1,o4	16,99 ± o,88
Intracell.Wassergeh. ml/1oog FG	53,52 ± 1,o1	56,3o ± o,96
	p < o,o5	
Gesamt Na^+-Gehalt µval/1oog FG	26o5,16 ±2oo,92	2882,14 ± 89,81
Extracell.Na^+-Konz. µval/ml	134,67 ± 1,34 ↘	12o,21 ± 2,24
	p < o,oooo2	
Extracell.Na^+-Gehalt µval/1oog FG	2319,o2 ± 57,84	2o42,37 ±1o3,71
	p = o,o2	
Intracell.Na^+-Gehalt µval/1oog FG	286,14 ± 72,9o	839,77 ±128,21
	p = o,oo3	
Intracell.Na^+-Konz. µval/ml	5,35 ± 1,o2 ↗	14,92 ± 2,29
Quotient Na^+_{ec}/Na^+_{ic}	25,17 ± 2,o2 ↘	8,o6 ± 2,11
	p = o,o25	

Tabelle 5b: Die Verteilung der Na-Ionen zwischen dem intra- und extracellulären Raum der Leber bei Kontrollen und adrenalektomierten Tieren

Muskel	Kontrollen n=11	Adrenalektomierte Tiere n=1o
Gesamt K^+-Gehalt µval/loog FG	11 695,o ±227,5	11 545,1 ±287,9
Extracell.K^+-Konz. µval/ml	5,89 ± o,o7	8,o6 ± o,15
	p <o,oooo2	
Extracell.K^+-Gehalt µval/loog FG	78,28 ± 6,48	91,32 ± 7,63
Intracell.K^+-Gehalt µval/loog FG	11 616,7 ±277,o	11 453,8 ±314,1
Intracell.K^+-Gehalt µval/ml	182,85 ± 6,83	172,73 ± 4,26
Quotient K^+_{ic}/K^+_{ec}	31,o4 ± 1,11	21,43 ± o,75
	p <o,oooo2	
Gesamt-Li^+-Gehalt µval/loog FG	9o,92 ± 3,57	125,45 ± 8,58
	p = o,oooo5	
Extracell.Li^+-Konz. µval/ml	o,83 ± o,o5	1,38 ± o,o4
	p <o,oooo2	
Extracell.Li^+-Geh. µval/loog FG	9,95 ± 1,37	15,64 ± 1,o9
	p = o,o3	
Intracell.Li^+-Geh. µval/loog FG	8o,97 ± 19,99	1o9,81 ± 8,23
Intracell.Li^+-Geh. µval/ml	1,25 ± o,1o	1,66 ± o,11
	p = o,o14	
Quotient Li^+_{ic}/Li^+_{ec}	1,52 ± o,12	1,2o ± o,o8
	p = o,o35	

Tabelle 6a: Die Verteilung der K- und Li-Ionen zwischen dem intra- und extracellulären Raum der Skeletmuskulatur bei Kontrollen und adrenalektomierten Tieren

Muskel	Kontrollen n=11	Adrenalektomierte Tiere n=1o
Gesamtwassergehalt ml/1oog FG	76,82 ± o,19	77,64 ± o,o8
	p = o,oooo8	
Extracell.Wassergeh. ml/1oog FG	13,29 ± 1,23	11,33 ± o,87
Intracell.Wassergeh. ml/1oog FG	63,53 ± 1,23	66,31 ± o,85
	p = o,o5	
Gesamt Na^+-Gehalt µval/1oog FG	2 4o3,93 ±144,17	1 956,26 ±17o,32
	p = o,o15	
Extracell.Na^+-Konz. µval/ml	134,67 ± 1,34	12o,21 ± 2,24
	p < o,oooo2	
Extracell.Na^+-Geh. µval/1oog FG	1 789,76 ±169,23	1 361,98 ±177,28
	p = o,o19	
Intracell.Na^+-Gehalt µval/1oog FG	614,14 ±188,26	594,28 ±142,13
Intracell.Na^+-Konz. µval/ml	9,67 ± 2,98	8,96 ± 2,18
Quotient Na^+_{ec}/Na^+_{ic}	13,93 ± 1,7o	13,42 ± 1,88

Tabelle 6b: Die Verteilung der Na-Ionen zwischen dem intra- und extracellulären Raum der Skeletmuskulatur bei Kontrollen und adrenalektomierten Tieren

Die Messung der Li^+-Verteilung in der Skeletmuskulatur zeigte, daß die intracelluläre Li^+-Konzentration in diesem Organ höher ist als im extracellulären Raum (Tabelle 6 a und b). 3 Stunden nach der Injektion des LiCl betrug der Konzentrationsquotient Li_{ic}/Li_{ec} 1,52. Der intracelluläre Li^+-Gehalt war zu diesem Zeitpunkt 52 % größer als die extracelluläre Konzentration. Die Richtung des aktiven Li^+-Transportes ist in der Skeletmuskulatur die gleiche wie beim K^+-Transport.

Wir haben nunmehr geprüft, ob ein intracelluläres K^+-Defizit, das mit einer Abnahme des K^+-Transportes erklärt werden kann, mit einer Änderung der Li^+-Verteilung einhergeht.

Durch die Untersuchungen von DULCE und GÜNTHER (1960) wurde bekannt, daß die intracelluläre K^+-Konzentration in der Skeletmuskulatur nach Entfernen der Nebennieren absinkt. Wir haben daher die Verteilung der Li-Ionen bei adrenalektomierten Tieren im Infusionsversuch gemessen und mit den Kontrollen verglichen.

Die Li^+-Ausscheidung der adrenalektomierten Tiere ist erheblich geringer als vor Entfernung der Nebennieren. Die stärkere Li^+-Retention ist durch die verminderte Na^+-Ausscheidung zu erklären, die bei adrenalektomierten Tieren auftritt (HERKEN, SENFT, WILUTZKY 1957).

Bei der Berechnung der "Verteilungsvolumina" fiel auf, daß dieses kleiner als das der Kontrollen war. 4 Stunden nach der Injektion des LiCl wurde ein Wert von 100 % des Körpergewichtes gemessen (Abbildung 3). Zu dem gleichen Zeitpunkt war das "Verteilungsvolumen" der Kontrollen auf fast 140 % angestiegen.

Die durch die Adrenalektomie bedingte Abnahme des Li^+-"Verteilungsvolumens" ist besonders deutlich zu erkennen, wenn man die Menge der retinierten Li-Ionen und die Höhe der Plasmakonzentration zwischen den Kontrollen und den adrenalektomierten Tieren vergleicht (Tabelle 7).

4 Stunden nach der Injektion des LiCl wurden 544 μval Li^+/kg Tier von den Kontrollen retiniert. Bei den adrenal-

	Zeit nach Injektion	Retiniertes Li^+ uval/kg (kumulativ)	Plasmakonzentrat. uval Li^+/ml
I Kontrollen	1 h	859,85 ± 63,31	0,86 ± 0,07
	2 h	750,56 ± 73,65	0,62 ± 0,08
	3 h	650,61 ± 67,67	0,51 ± 0,05
	4 h	544,81 ± 53,72	0,40 ± 0,05
II Adrenal-ektomierte Ratten	1 h	881,07 ± 25,18	1,29 ± 0,07
	2 h	848,59 ± 72,15	1,04 ± 0,02
	3 h	821,96 ± 67,58	0,88 ± 0,02
	4 h	794,06 ± 65,84	0,77 ± 0,06
Quotient $\frac{II}{I}$	1 h	1,02	1,50
	2 h	1,13	1,67
	3 h	1,26	1,73
	4 h	1,46	1,93

Tabelle 7: Zunahme der Lithiumretention und Anstieg der Lithiumkonzentration im Plasma bei adrenalektomierten Ratten

	Zeit nach Injektion	Retiniertes Li^+ uval/kg (kumulativ)	Plasmakonzentrat. uval Li^+/ml
I Kontrollen	1 h	859,85 ± 62,31	0,86 ± 0,07
	2 h	750,56 ± 73,65	0,62 ± 0,08
	3 h	650,61 ± 67,67	0,51 ± 0,05
	4 h	544,81 ± 53,72	0,40 ± 0,05
II Nephrotische Ratten	1 h	1026,13 ± 47,94	1,37 ± 0,06
	2 h	941,80 ± 48,37	1,08 ± 0,08
	3 h	887,49 ± 64,64	0,95 ± 0,07
	4 h	832,49 ± 69,33	0,82 ± 0,08
Quotient $\frac{II}{I}$	1 h	1,19	1,59
	2 h	1,25	1,74
	3 h	1,36	1,86
	4 h	1,54	2,05

Tabelle 8: Zunahme der Lithiumretention und Anstieg der Lithiumkonzentration im Plasma bei Tieren mit einer Aminonucleosidnephrose

ektomierten Tieren stieg die Retention auf 794 µval Li^+/kg, das heißt auf das 1,46fache an.

Die Li^+-Konzentration im Plasma ist bei den adrenalektomierten Tieren verständlicherweise gesteigert, sie ist jedoch noch höher, als auf Grund der vermehrten Li^+-Retention zu erwarten wäre (Tabelle 7, Quotient II/I). Diese Befunde könnten mit einer Abnahme des Li^+-Konzentrationsgradienten erklärt werden.

Die Messung der Li^+-Verteilung in der Skeletmuskulatur zeigt, daß diese Annahme richtig ist (Tabelle 6 a und b).

Die extracelluläre K^+-Konzentration ist nach Entfernen der Nebennieren angestiegen, der intracelluläre K^+-Gehalt reduziert, der K^+-Konzentrationsquotient von 31 auf 21 signifikant abgefallen. Die intracelluläre Li^+-Konzentration ist angestiegen. Die extracelluläre Konzentration ist zwar ebenfalls angestiegen, jedoch nicht in dem gleichen Prozentsatz. Der Konzentrationsquotient sinkt infolgedessen ab.
Bei den Kontrollen enthält 1 ml des intracellulären Wassers 52 % mehr Li-Ionen als 1 ml des extracellulären Raums, der Muskulatur. Nach Entfernen der Nebennieren sind es nur noch 20 %. Die Abnahme des K^+-Konzentrationsquotienten ist von einer Reduktion des Li^+-Konzentrationsquotienten begleitet.

Die Folge der Adrenalektomie zeigen sich auch an einer Veränderung der Na^+- und K^+-Verteilung zwischen dem intra- und extracellulären Raum der Leber.
Die intracelluläre K^+-Konzentration fiel nach Entfernung der Nebennieren ab. Die extracelluläre K^+-Konzentration wurde erhöht, der K^+-Konzentrationsquotient K_{ic}/K_{ec} verringert.
Die intracelluläre Na^+-Konzentration stieg von 5,35 mval/ml auf 14,92 mval/ml an. Die extracelluläre Na^+-Konzentration wurde gesenkt. Der Konzentrationsquotient Na_{ic}/Na_{ec} wurde von 25 auf 8 reduziert. Die Analysen des Li^+-Gehaltes der Leber zeigten eine Zunahme der intracellulären Li^+-Konzentration. Der Li^+-Konzentrationsquotient Li_{ic}/Li_{ec} blieb jedoch unverändert, weil die extracel-

Muskel	Kontrollen n=11	Nephrotische Tiere n=13
Gesamt K^+-Gehalt µval/loog FG	11 695,o ±227,5	1o 699,79 ±162,2
	p < o,oooo2	
Extracell.K^+-Konz. µval/ml	5,89 ± o,o7	5,86 ± o,14
Extracell.K^+-Geh. µval/loog FG	78,28 ± 6,48	92,59 ± 4,94
Intracell.K^+-Geh. µval/loog FG	11 616,7 ±227,o	1o 6o7,2 ±349,9
	p = o,oo3	
Intracell.K^+-Konz. µval/ml	182,85 ± 6,83 ↘	172,98 ± 4,88
Quotient K^+_{ic}/K^+_{ec}	31,o4 ± 1,11 ↘	29,52 ± 1,31
Gesamt Li^+-Gehalt µval/loog FG	9o,92 ± 3,57	77,28 ± 3,18
	p < o,o5	
Extracell.Li^+-Konz. µval/ml	o,82 ± o,o5	o,89 ± o,o3
Extracell.Li^+-Geh. µval/loog FG	9,95 ± 1,37	14,o6 ± 1,46
	p < o,o5	
Intracell.Li^+-Geh. µval/loog FG	8o,97 ± 19,99	63,22 ± 4,15
Intracell.Li^+-Konz. µval/ml	1,25 ± o,1o ↘	1,o3 ± o,o4
	p = o,o3	
Quotient Li^+_{ic}/Li^+_{ec}	1,52 ± o,12 ↘	1,16 ± o,1o
	p = o,o23	

Tabelle 9a: Die Verteilung der K- und Li-Ionen zwischen dem intra- und extracellulären Raum der Skelettmuskulatur bei Kontrollen und nephrotischen Tieren

Muskel	Kontrollen n=11	Nephrotische Tiere n-13
Gesamtwassergehalt ml/loog FG	76,82 ± o,19	77,12 ± 0,19
Extracell.Wassergeh. ml/loog FG	13,29 ± 1,23	15,8o ± 1,25
Intracell.Wassergeh. ml/loog FG	63,53 ± 1,23	61,32 ± 1,21
Gesamt Na^+-Gehalt µval/loog FG	2 4o3,9 ±144,1	2 8o5,89 ± 98,7
	p = o,o13	
Extracell.Na^+-Konz. µval/ml	134,67 ± 1,34	133,o8 ± 1,25
Extracell.Na^+-Geh. µval/loog FG	1 789,76 ±169,23	2 1o2,66 ±171,87
Intracell.Na^+-Geh. µval/loog FG	614,14 ±188,26	7o3,23 ±124,74
Intracell.Na^+-Konz. µval/ml	9,67 ± 2,98	11,47 ± 2,34
Quotient Na^+_{ec}/Na^+_{ic}	13,93 ± 1;7o	11,6o ± 3,12

Tabelle 9b: Die Verteilung der Na-Ionen zwischen dem intra- und extracellulären Raum der Skeletmuskulatur bei Kontrollen und nephrotischen Tieren

luläre Konzentration des Kations ebenfalls angestiegen war.

Ein durch Entfernen der Nebennieren experimentell erzeugtes intracelluläres K^+-Definit ist hinsichtlich seiner Pathogenese nur relativ selten mit K^+-Mangelzuständen identisch, wie sie bei Erkrankungen des Menschen auftreten. Wir haben daher zusätzliche Untersuchungen unter Bedingungen durchgeführt, bei denen ein cellulärer Kaliumverlust eine gleiche Ursache hat wie der bei generalisierten Ödemen des Menschen.

Nach subkutaner Injektion von Aminonucleosid tritt bei Ratten eine Nephrose auf. Die Na^+-Konzentration im Harn sinkt dabei kontinuierlich ab, die Konzentration der K-Ionen im Urin wird höher, so daß die absolute K^+-Ausscheidung während der Entwicklung des nephrotischen Syndroms gesteigert ist. (HERKEN 1963)
Dieser durch die experimentell erzeugte Erkrankung verursachte K^+-Verlust wurde durch Verabreichung von Chlorothiazid noch verstärkt. Der Na^+ eliminierende Effekt des Diuretikums ist dabei reduziert. Auch beim nephrotischen Syndrom des Menschen wird die Wirkung der Diuretika in gleicher Weise modifiziert.

Die Versuche zeigten, daß die nephrotischen Tiere mehr Li^+ als die Kontrollen retinierten (Tabelle 8).
4 Stunden nach der Injektion des LiCl waren 832 µval Li^+/kg Tier gespeichert. Die Li^+-Retention war um mehr als die Hälfte gegenüber den Kontrollen erhöht, die Plasmakonzentration aber über das Doppelte angestiegen. Dieses spricht wiederum für eine Abnahme des Li^+-"Verteilungsvolumens" gegenüber den Kontrollen (Abbildung 4).

Die Analyse der Elektrolyt-Verteilung in der Skeletmuskulatur ergab ein intracelluläres K^+-Defizit (Tabelle 9).

Die extracelluläre K^+-Konzentration war nur geringfügig erniedrigt. Sie war offensichtlich auf Kosten des intracellulären K^+-Gehaltes nahezu konstant erhalten worden. Die intracelluläre Li^+-Konzentration war ebenfalls reduziert. der Konzentrationsquotient von 1,52 auf 1,16 gesun-

Leber	Kontrollen n=11	Nephrotische Tiere n=13
Gesamt K^+-Gehalt µval/loog FG	1o 453,o ±369,6	1o o99,34 ±1o6,1
Extracell.K^+-Konz. µval/ml	5,89 ± o,o7	5,86 ± o,14
Extracell.K^+-Gehalt µval/loog FG	1o1,43 ± 84,32	86,14 ± 9,11
Intracell.K^+-Geh. µval/loog FG	1o 351,6 ±37o,9	1o o13,2o ±728,2
Intracell.K^+-Geh. µval/ml	193,41 ± 6,87 ↘ p = o,o17	174,35 ± 2,72
Quotient K^+_{ic}/K^+_{ec}	32,84 ± 1,13 ↘	29,75 ± 1,33
Gesamt Li^+-Gehalt µval/loog FG	49,2o ± 2,7o p = o,o15	4o,54 ± 2,11
Extracell.Li^+-Konz. µval/ml	o,82 ± o,o5	o,88 ± o,o3
Extracell.Li^+-Geh. µval/loog FG	14,65 ± 1,1o	12,94 ± 1,23
Intracell.Li^+-Geh. µval/loog FG	34,55 ± 3,31	27,6o ± 2,58
Intracell.Li^+-Geh. µval/ml	o,66 ± o,o4 ↘ p = o,ooo7	o,48 ± o,o1
Quotient Li^+_{ic}/Li^+_{ec}	o,81 ± o,o4 ↘ p = o,ooo3	o,54 ± o,o3

Tabelle 1oa: Die Verteilung der K- und Li-Ionen zwischen dem intra- und extracellulären Raum der Leber bei Kontrollen und nephrotischen Tieren

L e b e r	Kontrollen n=11	Nephrotische Tiere n=13
Gesamtwassergehalt ml/100g FG	70,74 ± 0,30	72,14 ± 0,25
	p = 0,0007	
Extracell.Wassergeh. ml/100g FG	17,22 ± 1,04	14,71 ± 1,39
Intracell.Wassergeh. ml/100g FG	53,52 ± 1,01	57,43 ± 1,64
	p = 0,03	
Gesamt Na^+-Gehalt µval/100g FG	2 605,16 ± 200,9	3 229,16 ± 77,3
Extracell.Na^+-Konz. µval/ml	134,67 ± 1,34	133,08 ± 1,25
Extracell.Na^+-Geh. µval/100g FG	2 319,02 ± 57,8	1 957,61 ± 110,4
	p = 0,006	
Intracell.Na^+-Geh. µval/100g FG	286,14 ± 72,9	1 271,55 ± 176,3
	p = 0,005	
Intracell.Na^+-Konz. µval/ml	5,35 ± 1,02	22,14 ± 2,32
	p < 0,0002	
Q u o t i e n t Na^+_{ec}/Na^+_{ic}	25,17 ± 2,02	6,01 ± 0,76
	p = 0,05	

Tabelle 10b: Die Verteilung der Na-Ionen zwischen dem intra- und extracellulären Raum der Leber bei Kontrollen und nephrotischen Tieren

ken (Tabelle 9b).
Dieses Verhalten erklärt die Abnahme des Li^+-"Verteilungsvolumens".
Der intracelluläre Na^+-Gehalt war von 9,67 auf 11,47 µval/ml angestiegen, der Quotient Na^+_{ec}/ Na_{ic} von 13,93 auf 11,60 gesunken.

Die Analyse der Leber ergab, daß die intracelluläre Na^+-Konzentration nach Erzeugung des nephrotischen Syndroms erheblich erhöht war. Der Konzentrationsquotient Na^+_{ec}/ Na^+_{ic} fiel von 25,17 auf 6,07 ab (Tabelle 10 a und b).

Der intracelluläre K^+-Gehalt war zwar signifikant verringert, doch wurde der Konzentrationsquotient nur unwesentlich verändert, da die K^+-Plasma-Konzentration fast völlig konstant gehalten wurde. Die intracelluläre Li^+-Konzentration war bei den nephrotischen Ratten niedriger als bei den Kontrollen, die extracelluläre Konzentration geringfügig angestiegen (Tabelle 10 a).

D I S K U S S I O N

Mehrere Autoren (RADOMSKI, FUYAT, NELSON und SMITH 1950, TALSO und CLARKE 1951, FOULKS, MUDGE und GILMAN 1952) haben gefunden, daß der Li^+-"Verteilungsraum" größer ist als der extracelluläre Raum des Organismus. Es wurde angenommen, daß die Lithium-Ionen die Zellmembran durchdringen und sich gleichmäßig innerhalb des Körperwassers verteilen (RADOMSKI et al. 1950, TALSO und CLARKE 1951, DAVENPORT 1950). Die von FOULKS, MUDGE und GILMAN (1952), mitgeteilten "Verteilungsvolumina" waren aber sogar größer als das gesamte Körperwasservolumen. Dies deutet daraufhin, daß Li-Ionen im Organismus intracellulär akkumuliert werden.

In unseren Infusionsversuchen haben wir zunächst einen sehr raschen und dann langsameren Anstieg des Li^+-"Verteilungsvolumens" gemessen, das nach 4 Stunden mehr als doppelt so groß wie das Volumen des Körperwassers war. Dieses Resultat wird durch die Ergebnisse erklärt, die wir bei der Messung der intracellulären Li^+-Konzentration in der Muskulatur erhalten haben. Li-Ionen werden in diesem Gewebe gegen einen Konzentrationsgradienten angereichert.
SCHOU (1958) war bei seinen Untersuchungen zu einem prinzipiell gleichen Resultat gelangt. Seinen Ergebnissen kommt jedoch keine ausreichende Beweiskraft zu, da er den extracellulären Raum der Gewebe nicht mitbestimmt hat. Er verwendete lediglich einen von MANERY und HAEGE (1941) übernommenen Durchschnittswert, der aus dem Chlorid-Verteilungsraum berechnet worden war. Dieser kann aber nicht als Maß für den Extracellulärraum benutzt werden, da Cl-Ionen in den intracellulären Raum eindringen (AMBERSEN 1938, MANERY 1940, GÜNTHER, DULCE, SCHÜTTE 1958).

Die intracelluläre Akkumulation in der Skeletmuskulatur zeigt, daß sich die Li-Ionen in diesem Gewebe wie K-Ionen verhalten, deren intracelluläre Konzentration bekanntlich höher ist als die extracelluläre. Dieses Verhalten der Lithium-Ionen läßt sich zur Zeit nicht erklären. Offensichtlich nehmen die Li-Ionen eine Doppelstellung ein, indem sie sich in der Skeletmuskulatur wie die K-Ionen, in der Niere jedoch wie die Na-Jonen verhalten (RADOMSKI 1950, TALSO und CLARKE 1951, HERKEN, SENFT, WILUTZKY 1957, SCHOU 1958, PRÖHL 1962, MAIBAUER, PRÖHL, SENFT 1963). Einen von der Zelle in den extracellulären Raum gerichteten Konzentrationsgradienten, wie wir ihn vom Transport der Na-Ionen kennen, finden wir auch in der Leber und an den menschlichen Erythrocyten. Diese Form der Li^+-Verteilung $Li^+_{ec} > Li^+_{ic}$ ist verständlich, da das Li-Ion nach vielen übereinstimmenden Befunden den gleichen Transportbedingungen unterliegt wie das Na-Ion (SOLOMON 1952, SEXTON und MEYER 1955, KEYNES, SWAN 1959, EPSTEIN 1960, ARMETT, RITCHIE 1963).

Der Unterschied zum Na-Ion beruht lediglich auf seiner langsameren Permeation und seinem geringeren aktiven Transport (MAIZELS, FLYNN 1950, MAIZELS, HARRIS 1951, SOLOMON 1952, ZERAHN 1955, KEYNES, SWAN 1959, BÖHM, STRAUB 1962).

Die geringe Transportgeschwindigkeit des Li-Ions wird auf den größeren Durchmesser des hydratisierten Kations zurückgeführt (Na^+: 7,9Å, Li^+: 10,0Å) (MAIZELS, FLYNN 1950, SOLOMON 1952).

Der im Vergleich zum Na^+-Transport verminderte Li^+-Transport läßt sich auch an den kleineren Li^+-Konzentrationsquotienten erkennen. Die Na^+-Konzentrationsquotienten (Na^+_{ec} / Na^+_{ic}) L E B E R = 25,17 sind ungefähr zwanzigmal größer als die Li^+-Konzentrationsquotienten (Li^+_{ec} / Li^+_{ic} L E B E R = 1,24.

Die Existenz einer intracellulären Li^+-Akkumulation wurde bereits früher gefordert, ohne daß allerdings ein direkter experimenteller Nachweis erbracht wurde. FOULKS, MUDGE und GILMAN (1952) TRAUTNER und MORRIS (1955) teilten mit, daß die Gabe von Lithium eine vermehrte Ausscheidung von K-Ionen im Harn bewirkt. Die Autoren TRAUTNER und MORRIS schlossen hieraus, daß die Li-Ionen in die Zelle transportiert werden und dabei K-Ionen verdrängen, die über den Extracellulärraum in den Harn gelangen. Hyperkaliämien, die mit einem Ersatz von K- durch Li-Ionen erklärt werden, wurden von MCKUSIK (1954) nach Verabfolgung von LiCl beschrieben.

Eine Verdrängung von K- durch Li-Ionen wurde auch von MUDGE (1951) angenommen. Ein Ersatz der Na-Ionen in der Inkubationsflüssigkeit durch Lithium führte zu einer verminderten intracellulären Akkumulation von K-Ionen in Nierenschnitten. Wir haben in unseren Experimenten keinen Anhalt für diese "Verdrängungstheorie" finden können. Die intracelluläre K^+-Konzentration in der Skeletmuskulatur wurde nach Zufuhr des LiCl nicht erniedrigt, wie aus einem Vergleich unserer Werte mit den von ZEMISCH (1964) gemessenen hervorgeht. Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß die intracelluläre Li^+-Konzentration nur 1,25 µval/ml betrug, und

eine Reduktion der K^+-Konzentration um diesen Betrag im Bereich der Fehlerbreite des von uns verwendeten Verfahrens liegt. Das erheblich größere intracelluläre Kalium-Defizit, das wir nach Entfernung der Nebennieren in der Skeletmuskulatur beobachteten, kann daher keinesfalls auf einen Ersatz der K- durch die Li-Ionen zurückgeführt werden. Es ist vielmehr durch eine Abnahme des aktiven K^+-Transportes bedingt, der durch die Tätigkeit des Aldosterons auch extracellulär beeinflußt wird (DULCE, GÜNTHER 1960, SENFT, LOSERT 1963, LOSERT 1964). Da die intracelluläre Li^+-Konzentration unter diesen Bedingungen ebenfalls verringert ist, können wir annehmen, daß der Einwärtstransport der Lithium-Ionen ein aktiver Prozeß ist und unter der Mitwirkung des Aldosterons vollzogen wird. Ein aktiver Transport von Li-Ionen wurde auch auf Grund von Untersuchungen an der Froschhaut (ZERAHN 1955) und an der Erythrocytenmembran (POST 1957) angenommen.

Ein intracelluläres K^+-Defizit, das von einer Abnahme der intracellulären Li^+-Konzentration begleitet war, konnten wir schließlich auch bei Ratten mit einer Aminonucleosidnephrose feststellen, die mit Chlorothiazid behandelt wurden.

Es ist bemerkenswert, daß die extracelluläre K^+-Konzentration dabei nahezu unverändert geblieben war und offensichtlich auf Kosten der intracellulären K^+-Konzentration konstant erhalten wurde. Der extracelluläre K^+-Verlust, der hierdurch kompensiert wurde, kann auf die tubuläre Sekretion von K-Ionen zurückgeführt werden, die unter dem Einfluß der erhöhten Aldosteron-Produktion dieser Tiere gefördert wird. Der renale Kalium-Verlust wird außerdem durch die K^+-eliminierende Wirkung des Diuretikums verstärkt. Die Abnahme der intracellulären K^+-Konzentration in der Skeletmuskulatur, und die Reduktion der Konzentrationsquotienten K^+_{ic} / K^+_{ec} spricht für eine Verringerung des aktiven K^+-Transportes, die trotz der gesteigerten Aldosteroninkretion auftritt. Sehr wahrscheinlich handelt es sich um eine Stoffwechselstörung, die als Folge der Kalium-Verluste und des fortschreitenden Ödems (SQUIRES, CROSLEY, ELKINGTON 1955, HEIDORN, SCHEMM 1955, RIECKER, von BUBNOFF 1958,

FARBER, SOBERMANN 1956) aufzufassen ist. Die Parallelität zwischen der stoffwechselbedingten Abnahme des Kalium- und Lithium-Transportes ist auch unter diesen experimentellen Bedingungen zu erkennen.

Eine Abflachung der Ionen-Konzentrationsquotienten, die Ausdruck einer Stoffwechselstörung ist, zeigt sich auch an der Leber der nephrotischen Tiere. Die intracelluläre Na^+-Konzentration ist hier erhöht, die Na^+-Konzentrationsquotienten Na^+_{ec} / Na^+_{ic} sind abgeflacht.

Gleiche Veränderungen fanden wir auch bei Messung der Na^+-Verteilung zwischen Plasma und Erythrocyten bei Ödempatienten. Sie entsprechen im Prinzip den von RIECKER (1957, 1958) und CHALCHODZHAEWA (1963) mitgeteilten Befunden. Die absoluten Werte sind allerdings nicht vergleichbar, da wir die Elektrolytkonzentrationen in der Dimension mval/l Intracellulärflüssigkeit angegeben haben, während die genannten Autoren das Bezugssystem mval/l Erythrocyten verwendet haben.

Die Li^+-Konzentration in den Erythrocyten war ebenfalls erhöht. Der Konzentrationsquotient blieb aber unverändert, da die extracelluläre Li^+-Konzentration ebenfalls angestiegen war. Diese Befunde können nicht zur Klärung des verringerten Li^+-"Verteilungsvolumens" beitragen, das wir bei den Ödempatienten feststellten. Die Abnahme der K^+-Konzentration in den Erythrocyten und die in den Tierversuchen gewonnenen Befunde sprechen dafür, daß auch bei diesen Patienten ein intracelluläres K^+-Defizit bestand. Die Messung eines reduzierten Li^+-"Verteilungsvolumens" kann somit zur Erkennung dieser Störung im Elektrolytstoffwechsel verwendet werden, sofern die Skeletmuskulatur hieran teilhat. Dies ist aber zu erwarten, da die Skeletmuskulatur mit 42,8 % (BRITISH INSTITUTE OF RADIOLOGY 1955) des Körpers das größte Organ ist und damit auch den höchsten Anteil an dem gesamten Kalium-Bestand hat.

Das vorgeschlagene Verfahren läßt sich relativ einfach durchführen und könnte sich den bisher verwendeten Methoden überlegen erweisen. Die Messung der extracellulären K^+-Konzen-

tration ist zur Erkennung eines K^+-Mangels nur wenig geeignet, da die Konzentration in diesem Flüssigkeitsraum noch normal sein kann, obwohl ein intracellulärer K^+-Verlust bereits aufgetreten ist. Die Analyse der Kaliumausscheidung nach Verabfolgung großer Mengen KCl (KÜHNS und HOSPES, zit. n. M.SCHWAB und K.KÜHNS, 1959) (K^+-Retention bei bestehendem K^+-Defizit) kann bei Nierenfunktionsstörungen nicht nur zu falschen Ergebnissen, sondern auch zu Kalium-Intoxikationen führen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Na^+-Konzentration menschlicher Erythrocyten ist bei Ödempatienten erhöht. Die Na^+-Konzentrationsquotienten Na^+_{ec} / Na^+_{ic} sinken ab.

Die K^+-Konzentration der Erythrocyten und die K^+-Konzentrationsquotienten K^+_{ic} / K^+_{ec} sind verringert.

Das Li^+-"Verteilungsvolumen" $\frac{\text{retinierte Li-Ionen}}{Li^+\text{-Plasma-Konzentr.}}$ war bei den Ödempatienten kleiner als bei den Kontrollen.

Die Li^+-Plasma-Konzentration der Ödempatienten ist stärker angestiegen als die retinierte Li^+-Menge.

Die Li^+-Konzentration der Erythrocyten ist erhöht. Die Li^+-Konzentrationsquotienten Li^+_{ec} / Li^+_{ic} bleiben aber infolge Anstieg der extracellulären Li^+-Konzentration unverändert. Die Reduktion des Li^+-"Verteilungsvolumens" kann durch die Erythrocyten-Analysen nicht erklärt werden.

Versuche an Ratten zeigen, daß die intracelluläre Li^+-Konzentration in der Leber geringer als im extracellulären Raum ist. Die Zellen der Skeletmuskulatur enthalten dagegen mehr Lithium als die interstitielle Flüssigkeit.

Die intracelluläre K^+-Konzentration der Skeletmuskulatur sinkt nach Entfernen der Nebennieren ab. Die K^+-Konzentrationsquotienten K^+_{ic} / K^+_{ec} sind erniedrigt. Das gleiche trifft für die Lithium-Konzentrationsquotienten Li^+_{ic} / Li^+_{ec} zu.

Der Li^+-"Verteilungsraum" ist bei den adrenalektomierten Tieren kleiner als bei den Kontrollen. Seine Abnahme kann durch die Verringerung der Li^+-Konzentrationsquotienten Li^+_{ic} / Li^+_{ec} in der Skeletmuskulatur erklärt werden.

Ein intracelluläres K^+-Defizit in der Skeletmuskulatur zeigt sich auch bei Ratten mit einer Aminonucleosidnephrose, die mit Chlorothiazid behandelt wurden.

Der Li^+-Konzentrationsquotient Li^+_{ic} / Li^+_{ec} fällt ab, das Li^+-"Verteilungsvolumen" wird verringert.

Die Ergebnisse sprechen dafür, daß die Messung des Lithium-"Verteilungsvolumens" zur Diagnose eines intracellulären Kalium-Defizites in der Skeletmuskulatur verwendet werden kann.

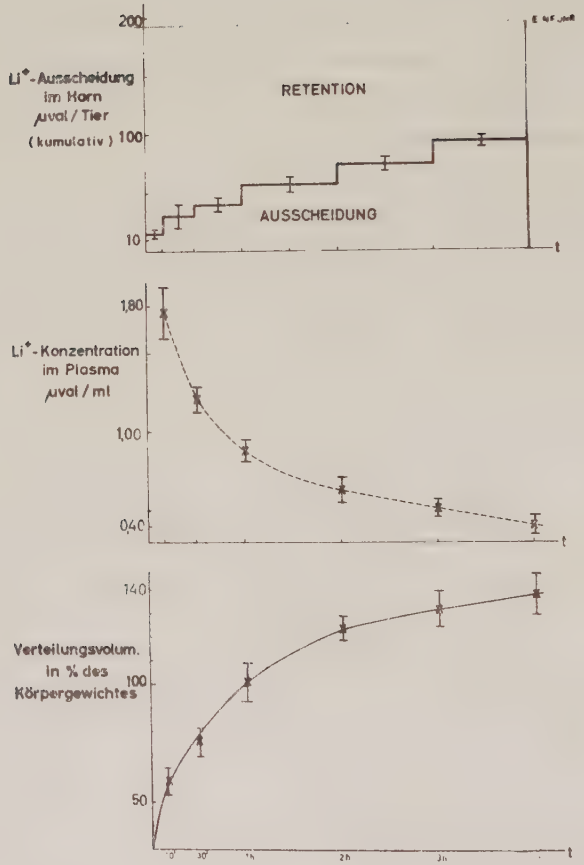


Abb. 2: Li^+-"Verteilungsvolumina" bei Kontrolltieren

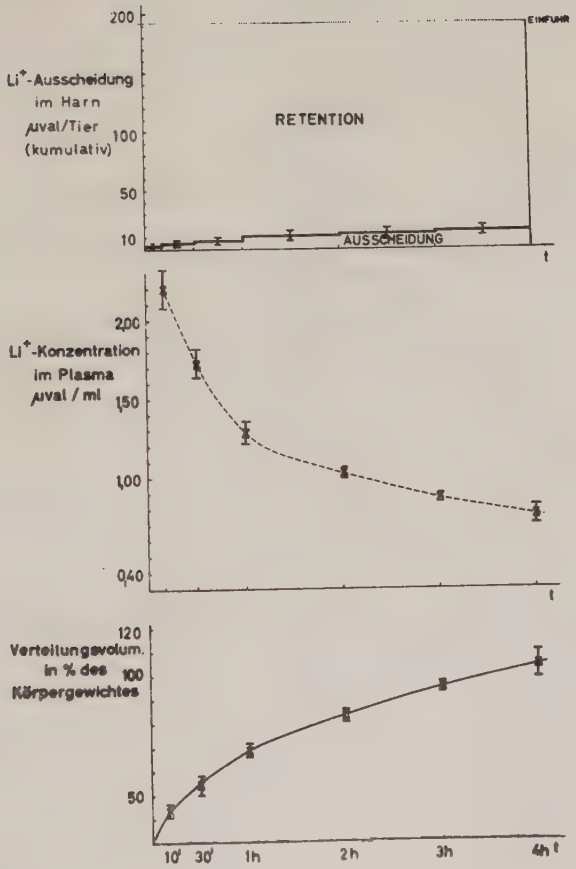


Abb. 3: Li^+-"Verteilungsvolumina" bei Tieren ohne Nebenniere

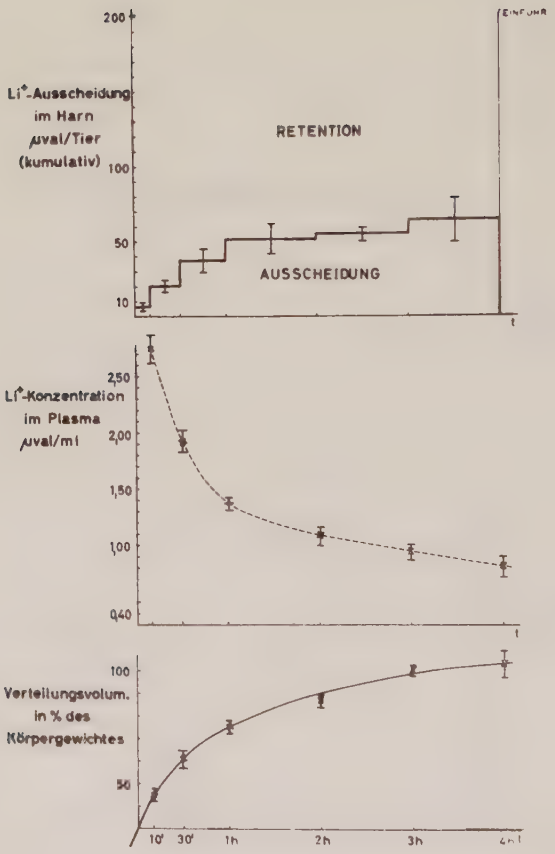


Abb. 4: Li^+-"Verteilungsvolumina" bei Tieren mit einer Aminonucleosidnephrose

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ANDERSEN, W.R., T.P. NASH, A.G.MULDER und D. BINNS: The Relations between Tissue Chloride and Plasma Chloride. Am. J.Physiol., 122,238 (1938)

ARMETT, C.J. und J.M. RITCHIE: On the Permeability of Mammalion nonmyelinated Fibres to Sodium and to Lithium. J.Physiol. (London), 165, 130 (1963)

BÖHM, H.W. STRAUB, R.W.: Der Effekt von Lithium-Ionen auf das Ruhepotential von markhaltigen Nervenfasern. Pflügers Arch.ges.Physiol.,274, 468 (1962).

BRITISH INSTITUTE OF RADIOLOGY: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. British.Journ. of Radiol.(London) Suppl. No 6 (1955)

BRUNNER, H.: Renale Wirkungen von Acetazolamid, Chlorothiazid und Chlormerodin bei Ratten mit einer Aminonucleosidnephrose. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. Pharmak.,240, 28 (1960)

CHALCHODZHAEWA, S.B.: Kalium- und Natriumstoffwechsel bei Kranken mit Herzinsuffizienz unter Behandlung mit Herzglykosiden und Kalium. Klin. Med., 41,1 (1963), 61 in: Med.Klin., 59, 874 (1964)

DAVENPORT, V.D.: Distribution of Parenterally Administered Lithium in Plasma, Brain and Muscle of Rats. Am.J.Physiol., 163, 633 (1950)

DULCE, H.J. und Th. GÜNTHER: Steuerung des cellulären Elektrolyt- und Wassergehaltes durch Hormone. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp. Path. Pharmak., 238, 368 (1960)

EPSTEIN, E.: Calcium-Lithium-Competition in Absorption by Plant Poots. Nature, 185, 705 (1960)

FARBER,S.J. und SOBERMANN, R.J.: Total Body Water and Total Exchangeable Sodium in Edematous States Due to cardiac,renal or hepatic Disease. Journ.Clin.Invest.,35, 779 (1956)

FOULKS, J., G.H.MUDGE und A. GILMAN: Renal Exkretion of Cation in the Dog during Infusion of Isotonic Solutions of Lithium-Chloride. Am.J.Physiol., 168,642 (1952)

GAUDINO, M., I.L.SCHWARTZ und M.F. LEWITT: Inulin Volume of Distribution as a Measure of Extracellular Fluid in Dog and Man. Proc. Soc.Exper.Biol.N.Y., 68, 507 (1948)

GÜNTHER, Th., H.J. DULCE und E. SCHÜTTE: Studien über den Wasser- und Salzhaushalt.I.Retention von Natrium und Chlorid bei der durstenden Ratte. Clin.Chim.Acta, 3, 368 (1958)

HANDELSMANN, M.B., und J. DRABKIN: Use of Anthrone Reagent to Estimate Inulin in the Presence of Glucose. Proc.Soc.exp.Biol.Med., 86, 356 (1954)

HEIDORN, B.G. und SCHEMM, F.R.: The Clinical Use of Corticotropine (ACTH) and Adrenal Corticosteroids in the Therapy of Intractable Edema. Americ.J.Med.Sciences, 229, 621 (1955)

HERKEN, H.: in: Das nephrotische Syndrom. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1963)

HERKEN, H., G.SENFT und H. WILUTZKY: Die Retention der Lithium-Ionen bei Störungen des Salz- und Wasserhaushalts. Arch.exper.Path.Pharmak.,230, 524 (1957)

HERKEN,H., G. SENFT und H.von STUCKRAD: Die Störungen der Nierenfunktion nach Einwirkung von Aminonucleosid. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. Pharmak., 240, 394 (1961)

HERKEN, H., G. SENFT und H. von STUCKRAD: Der Einfluß von Aminonucleosid auf die tubuläre Rückgewinnung von Natriumionen. Klin.Wschr., 39, 1159 (1961 a)

HERKEN, H., G. SENFT, W.SCHWARZ und H.J.MERKER: Struktur und Funktion der Glomerula nach Einwirkung von Glucocorticoiden bei der Aminonucleosidnephrose. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. u. Pharmak., 245, 289 (1963)

HOMER, L.D. und S. SOLOMON: Stop-flow Studies on Renal Handling of Lithium Ions in the Dog. Am.J.Physiol., 203, 897 (1962)

KEYNES, R.D. und R.C. SWAN: The Permeability of Frog Muscle Fibres to Lithium Ions. J.Physiol. (London), 147, 626 (1959)

KÜHNS, K. und K. HOSPES: in M. SCHWAB und K.KÜHNS, Die Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels, Springer-Verlag 1959

LOSERT, W.: Die Beeinflussung der Elektrolytverteilung zwischen dem intra- und extracellulären Raum durch Aldosteron und Aldosteronantagonisten. Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Freien Universität Berlin, 1964

MAIBAUER, D., J.PRÖHL und G. SENFT: Die renale Ausscheidung von Li-Ionen bei Patienten mit Ödembildung. Klin.Wschr., 41, 385 (1963)

MAIZELS, M. und E.J. HARRIS: Cation Control in Human Erythrocytes. Am.J. Physiol., 110,301 (1950)

MANERY,J.F.,W.F.BALE und W.O.TENN: Conference on applied nuclear Physics. J.applied Physics April 1941 in: Am.J.Physiol., 129,417 (1940)

MANERY,J.F. und L.F. HAEGE: Extent to which Radioactive Chloride Penetrates Tissues and Its Significance. Am.J.Physiol., 134, 83 (1941)

MCKUSIK, V.A.: The Effect of Lithium on the Electrocardiogram of Animals and Relation of this Effect to the Ratio of the Intracellular and Extracellular Concentration of Potassium. J.Clin.Invest., 33, 598 (1954)

MUDGE, G.H.: Electrolyte and Water Metabolism of Rabbit Kidney Slices: Effect of Metabolic Inhibitors. Am.J.Physiol.,167, 206 (1951)

NÖLLER, H.G.: Eine einfache Technik der Blutentnahme bei kleinen Säugetieren. Pflügers Arch.ges.Physiol.,267, 543 (1958)

POST, R.F.: Substitution of Lithium for Potassium in Active Transport across the Human Erythrocyte Membran. Fed.Proc.,16, 102 (1957)

PRÖHL, J.: Die renale Ausscheidung von Lithium-Ionen bei Patienten mit Ödemkrankheiten. Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Freien Universität Berlin, 1962

RADOMSKI, J.E.,H.N.FUYAT, A.A. NELSON und P.H. SMITH: The Toxic Effects, Exkretion and Distribution Lithium Chloride. Journ.Pharm.exp.Ther., 100,429 (1950)

RICHTER, M.: Unveröffentlichte Untersuchungen aus dem Pharmakologischen Institut der F.U. Berlin 1963

RIECKER, G.: Über den intracellulären Wasser- und Elektrolytstoffwechsel-Untersuchungen an Erythrocyten: I. Mitteilung: Methodik, Trink- und Durstversuche, Salzentzug und Salzzufuhr. Klin.Woch ., 35, 115 (1957)

RIECKER, G. und M. von BUBNOFF: Über den intracellulären Wasser- und Elektrolytstoffwechsel-Untersuchungen an Erythrocyten. II.Mitteilung: Ödemkrankheiten. Klin.Wschr., 36, 556 (1958)

SCHOU, M.: Biology and Pharmakology of the Lithium Ion. Pharmakol.Reviews, 9,17 (1957)

SCHOU, M.: Lithium Studies. 2. Renal Elinimation. Acta pharmacol.et toxicol., 15, 85 (1958)

SCHOU, M.: Lithium Studies. 3. Distribution between Serum and Tissues. Acta pharmacol.et toxicol., 15, 115 (1958 a)

SENFT, G.: Der Einfluß von Glucocorticosteroiden auf die Wirkungen von Hydrochlorothiazid bei Ratten mit einer Aminonucleosidnephrose. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp. Path.Pharmak., 241, 555 (1961)

SENFT, G. und S. SCHAPER: Bestimmung des extracellulären Raumes von Ratten mit Hilfe von Inulin. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp. Path.Pharmak., 233,134 (1958)

SENFT, G. und W. LOSERT: Der Einfluß von Aldosteron und Aldosteron-Antagonisten auf die Verteilung von Elektrolyten zwischen dem intra- und extracellulären Raum. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp. Path.Pharmak., 245,113 (1963)

SEXTON, A.W. und K.D. MEYER: Effects of Potassium, Caesium and Lithium Ions on Sodium Transport Gills of Goldfish. Fed.Proc., 14, 137 (1955)

SHOHL, A.T. und T.H.HUNTER: The Measurement of the Cell Volume of Blood by the Evans Blue Dye Method. J.Lab.Clin.Med., 26,1829 (1941)

SOLOMON, D.: The Permeability of the Human Erythrocyte to Sodium and Potassium. Journ.gen.Physiol., 36,57 (1952)

SQUIRES,R.D.,A.P.ROSLEY und J.R. ELKINGTON: The Distribution of Body Fluids in Congestive Heart Failure. III. Exchange in Patients during Diuresis. Circul.Vol.IV, 6, 868 (1951)

TALSO,P.J. und R.W. CLARKE: Excretion and Distribution of Lithium in the Dog. Am.J.Physiol.,166,202 (1951)

TRAUTNER, E.M. und R. MORRIS: The Excretion and Retention of Ingested Lithium and Its Effects on the Ionic Balance of Man. Med. J. Australia, 42, 280 (1955)

WAHLER, B.E.: Bestimmung von 2-20 γ Inulin in tierischen Geweben. Hoppe-Seyler's Zschr.physiol. Chem.,306, 84 (1956)

WILBRANDT, W.: Permeability and Transport-Systems in Living Cells. J.Pharmacy.Pharmacol., 11, 65 (1959)

ZEMISCH, B.: Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts nach Bildung abnorm strukturierter NAD- bzw. NADP-Analoga. Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Freien Universität Berlin, 1964

ZERAHN, K.: Studies on the Active Transport of Lithium in the Isolated Frog Skin. Acta Physiol.Scandin., 33,347 (1955)

Herrn Professor Dr. med. H. Herken und
Herrn Professor Dr.med. R. Pannhorst
danke ich für die mir zur Verfügung ge-
stellten Arbeitsmöglichkeiten, sowie
Herrn Dr. med. D. Maibauer und besonders
Herrn Privat-Dozenten Dr. med.G. Senft
für wertvolle Hinweise und Anregungen.

L e b e n s l a u f

Am 15. Oktober 1939 wurde ich als Sohn des Studienassessors Hans Lode und seiner Ehefrau Ilse, geborene Untermann, in Bensberg bei Köln geboren.

Die ersten Kindheitsjahre verlebte ich an meinem Geburtsort. Die Nachkriegsereignisse führten meine Familie 1945 nach Scherfede bei Warburg in Westfalen, 1948 nach Hermannsburg bei Celle. Nachdem mein Vater seine berufliche Tätigkeit wieder aufgenommen hatte, übersiedelten wir im Jahre 1951 nach Lübeck. Dort legte ich im Frühjahr 1959 am Katharineum die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1959 begann ich mit dem Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Im Oktober 1961 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Danach studierte ich zwei Semester in München, kehrte zum Wintersemester 1962/63 wieder nach Berlin zurück und bestand im April 1965 das Staatsexamen mit der Note: sehr gut.

Seit dem 1. Mai 1965 bin ich als Medizinalassistent in der chirurgischen Abteilung des Städtischen Behring-Krankenhauses Berlin-Zehlendorf tätig.